4版

様　式　C－19、F－19－1、Z－19　(共通)

科研費 KAKENHI

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 30 年　6 月 19 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2014～2017

課題番号：26460730

研究課題名（和文）PETの基礎的詳細表示と定量的脳機能解析研究

研究課題名（英文）Fundamental detailed display and quantitative brain functional analysis research for PET

研究代表者

佐々木　敏秋（Sasaki, Toshiaki）

岩手医科大学・医学部・助教

研究者番号：20438500

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究においては、PETの画像再構成法を駆使した極限的な撮像能力について明らかにした。現在、日本核医学技術学会のガイドラインでは腫瘍の描出能を直径10.0mmを対象としている。本研究ではガイドラインの球とは少し異なるが、デレンゾファントムにおいて、Standardized Uptake Value (SUV) 4.0の濃度で直径5.0mmが90%程度の確率で表示可能となることを示した。また、PET脳機能バランス評価法の研究では脳血流の低下域とアミロイド集積域は必ずしも一致せず、今後はそれらの原因究明が必要となることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：The results of the study are as follows. We evaluated the ultimate capability of the PET/CT performance using the PET/CT image reconstruction method. Although the "Japanese guideline for the oncology FDG-PET/CT data acquisition protocol: Synopsis of Version 1.0" targets 10.0-mm tumors to clear the PET/CT images, we found that no fewer than 90% of the 5.0mm diameter in the hot areas indicated SUV 4.0.
Next, to evaluate the study for the brain balance, we scanned for MCI and Alzheimer's disease using PET/CT images. It is often said that amyloid causes brain CBF to decrease. To test this, we fused CBF decrease images into accumulated amyloid images. Then, we drew red on the area of decreased CBF images and blue on the accumulated amyloid images. If the red and blue were in the same area, which turned green, then the result was that the green area was smaller than the red and blue areas. We concluded more pursuit of what has happened in the brain from now on.

研究分野：PET核医学

キーワード：PET　SUV　分解能　詳細表示

１．研究開始当初の背景

近年の 3-Dimemsion Positron Emission Tomography(3D-PET)は，2000 年前後から増加し始めその時代を Time Of Flight PET（TOF-PET）または Magnetic Resonance Imaging PET（MRI-PET）に置き換わろうとしている．その中で従来の 2D-PET 装置では解決されていた定量性の信頼度に関する問題が浮上している．

3D-PET 装置は高感度のため少ない放射性薬剤で多くの患者の検査が可能である．しかし，散乱線も増加し，特に視野外からの散乱線が 3D-PET における定量性が保証されない原因となっている．さらに現在の PET 施設の画像再構成条件はメーカに任せる，あるいは撮像された画像の印象で決定する施設が多い．概して PET メーカは洗練されすぎた画像を提供する傾向にあり，感覚的な画像は読影者の好みで決定される．そこには PET 画像に本来備わっている定量的エビデンスは何も反映されない．しかも，臨床現場でそれと同一条件でデータ収集を行った場合，PET 画像に投影されない可能性もある．そのため臨床現場ではメーカの推奨，定量値重視，分解能重視等の数種の画像再構成条件を構築しておく必要がある．

しかし，現在の 3D-PET はそのように定量値を確認する方法が皆無である．ということは「PET の信頼性」は実体の無い幻となってしまっている．PET の信頼性を維持するために，詳細な PET 画像の画像再構成法，PET 定量値の性能評価法を確立し定量値を評価することは急務である．

２．研究の目的

本研究は①PET 高精細画像再構成法の研究で PET の画像再構成法を駆使した極限的な撮像能力を検討する．続いて②PET 定量値評価ファントム作製の研究では PET 定量値の精度を容易に測定可能なファントムを作製する．①,②を踏まえたうえで③の PET 脳機能バランス評価法の研究を行う．本研究の遂行により，①では臨床 PET での最高の分解能再構成条件を示すことが可能となる．②の定量評価ファントムを作成することでどの施設でも容易に定量値の精度を確認可能となる．詳細な画像と定量値が担保されたうえで③では脳機能の画像解析を行い，脳血管障害患者あるいは認知症患者の病後予測，健常者においては疾患予測と予防にも踏み込んで脳内の代謝バランスを可視化することを目的とする．

本研究は①PET 高精細画像再構成法の研究で PET の画像再構成法を駆使した極限的な撮像能力を討する．②PET 定量評価ファントム作製の研究では PET 定量評価の精度を容易に測定可能なファントムを作製する．①,②を踏まえたうえで③の PET 機能バランス評 法の研究を行う．本研究の遂行により，①では臨床 PET での最高分解能再構成条件を示すことが可能となる．②の定量評ファントムを作成することでどの施設でも容易に定量評価の精度を確認可能となる．詳細な画像と定量評価が担保されたうえで③では機能の画像解析を行い，脳血管障害患者あるいは認知症患者の病後予測し、健常者においては疾患予測と予防にも踏み込む．最後に④として脳の代謝バランスを可視化することを目的とする．

３．研究の方法

①PET 高精細画像再構成法の研究；初年度はデレンゾファントムを用い，4.0 ㎜/ピクセルから 1.0 ㎜/ピクセルまで画像再構成条件を化させ，3D-PET の小さな腫瘍の撮像限界の評価と SUV 値の評価を行った．デレンゾファントムは直径 20cm のアクリルの中に直径 3.5mm から 6.0mm の穴が数個から十個並んでいるものである．これに 11.0MBq/800ml の FDG 溶液を入れ，得られた画像から Standardized Uptake Value：SUV を決定し評価する．同時に球についても行う予定で、デレンゾファントムに綿等を詰めて点線源とする．線源溶液は FDG 濃度 10.5kBqBq/ml で封入する．これらの技術はすでに当方で確立しおり，これらの濃度日常的な臨床条件では表示されず，画像再構成法を駆使しなければ撮像されない濃度である．これで 1.0mm から 4.0mm/pixel の大きさにおける高精細な画像再構成条件を確立する．

②PET 定量評価ファントムの作製；PET の定量性を測定する方法にがん FDG-PET/CT 撮像法ガイドライン；日本核医学技術学会ガイドライン策定ワーキンググループ作成（以下「撮像法ガイドライン」）がある．しかし、本ガイドラインは線源調整が困難であり，しかも、推奨している線源調整法は 90 分を要する．しかしながら、20 分以下で線源調整が終了しなければ日常の評価には適さない．最も時間を要する部分は線源調整時の水の移動である．使用するファントムは NEMA IEC BODY ファントム（アメリカ電機工業会、国際電気標準会議、NEMA:National Electrical Manufacturers Association,International Electrotechnical Commission：IEC）であり，中央に 6 個の球体インサートが入っている．そこで、この 6 個の球を 1.0mm のテフロンチューブで連結する．このことでおよそ球体への線源封入は 5 分で終了すると思われる．それが終了したところで次にバックグランド領域へ規定濃度の線源を封入する．これは攪拌も併せて 5 分程度で終了する．この方法で 20 分程度の線源調整調整法を確立される．さらに、平成 26 年度で使用した画像再構成条件を適用する．NEMA IEC BODY ファントムは 10mm 球までのため直節 8mm，6mm，5mm の球体インサートも準備撮像し SUV を決定する．この研究で明らかにされることは二つある．例えば直 5.0mm の球体インサートに SUV8.0 に相

当する溶液を入れておくとする。一つ目はこれが画像として認識されるのか？二つ目はその大きさにおける SUV である. 続いて 10.0mm 以下の球体インサートも評価を行う.
③ 機能の画像解析について；定量評価法が定まったところで機能のバランス研究に入る. 正常な脳の場合には代謝バランスが保たれ, 認知症は発生しにくい. しかし, 上から押し潰したような萎縮に一部偏りがあると発症しやすいと考えられる. 解析は統計ソフト Statistical Parametric Mapping(SPM；アメリカ合衆国の MathWorks 社が開発している数値解析ソフトウェア）を使用する. その時に脳の標準化を行うが, この標準化するときにピクセルの移動がある. 標準化前後のピクセルの変換移動量を比較することで定量化する. 統計ソフトは標準脳に被験者の脳を埋め込むためアフィン換等を行い変形している. 物理的にはその移動量が変形の物理量となる. 大きい方が疾患に起こりやすいと考えられる. 脳の標準化は SPM を使用するすることを先に記したが, このソフトは MATLAB 上で動作するもので統計的に有意差のある脳の代謝バランスを可視化する。認知症の場合は海馬の委縮がしばしば問題とされる. しかし, これらの障害は海馬のみに起こることは少なくほかの脳の部位にも何らかの障害がある可能性も高い. これらを解析し前年度で解析した結果と合わせて閾値を決定できれば, いまだ症状には表れていなくても今後の症状の予測が可能となりさらにそれがが起こる前に治療に反映される可能性がある. 最終年度の解析は PMOD を用いる. それはこれらの症状が複合的に起こっていることを踏まえ多変量解析を行う.

４．研究成果

平成 26 年度はデレンゾファントムを作製し PET における分解能について検討した。このデレンゾファントムは汎用性の円柱プールファ ントムにインサートとしてデレンゾファントム（直 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0mm の円柱ホット）を組み込むこととした。しかし、汎用性のプールファントムはその使用に際して RI を多く必要という欠点があり、ファントムに対して加工が必要であった。そのため デレンゾファントムの完成は平成 26 年度を越えてしまい、PET の空間分解能の評価実験は 5 回程度にとどまった。結果はがん FDG 撮像法ガイドラインの腫瘍の基準である FDG 濃度を 2.65KBq*4.0/ml（SUV4.0 相当）とした場合、直径 5.0, 5.5, 6.0mm は描出可能であった。他の 4.5mm 以下の直径についての描出は画像再構成法とそのフィルターにより異なっていた。しかし、どの画像再構成法をもってしても直径 3.5mm についてはその径の存在を画像として捉えることはできなかった。本研究の目的である PET 装置は何ミリまで見えれば良いのかという問題に関してはファントムの使用濃度を段階的に変化させる必要が有ること、更に周囲のバックグランドの濃度にも影響されるためこれらの期間で体系的に評価することが困難であった。しかし，結果から 2.65KBq*4.0/ml の場合には直 5.0mm は描出可能と確認された。

平成 27 年度の目的はファントム実験時間の短縮であった。実験時間を短縮することにより実験はたやすくなり PET 装置の性能と画像の評価回数が増加するためである。方法は NEMA IEC BODY ファントムを想定したが、同じ球体がほぼ揃っている MET・BT ファントム(メチオニン brain tumor ファントム)を使用し、球体インサートを連結し RI を一度に封入した。球体は 6 個存在するため、これまでは 6 回の RI の封入作業が必要となるが、連結することで封入の回数が減少し全体的な RI 封入時間と実験時間が短縮すると考えられた。しかし、球体インサートの連結は困難であったため、代わりに三方活栓とエクステンションチューブで連結し、6 個の球体インサートを連結したものと同じ状態を作成した。これまでのファントム球体インサートへの RI 封入時間は 4 分 43 秒（5 分）程度、今回の連結の方法では 2 分 04 秒程であった。全体のファントム作成時間は 28 分から 26 分と時間が短縮された。理想的にはあと 30 秒程短縮可能と見込んでいる。エクステンションチューブ、三方活栓等の準備が整っている場合は更に時間の短縮が可能となる。今回は RI の封入にポンプを使用したが、その能力を上げる事で更に時間が短縮され、そのことは被ばくの低減に繋がると考えられる。ただし、密封系での作業で球体に RI が封入されたらその圧力で自動でポンプが止まる問題が発生し、さらに、途中で何らかの都合により球体へ RI を封入している針等がハズレた場合のへの対処が必要となることも確認した。

平成 28 年度の研究実施予定は脳の定量値の解析であった。脳の変性疾患の症状はバランスの破たんにあるということから左右差、対小脳比等での差とを見るとともに、画像解析ソフト SPM を用い画像解析を実施した。統計解析は正常な人との違いを可視化するソフトウェアであるため正常人が必要である。しかし、その正常人の脳血流、アミロイドの画像を、標準能へ被験者の脳をテンプレ-トと呼ばれる標準能へ合わせこむところで解析が遅れていたが、線形変換ではあるがテンプレートへの合わせこみは成功し、解析結果から脳血流低下部位とアミロイドの集積部分は一致していないことを３D 画像で可視化した。アミロイドは p-53 たんぱくを刺激しアポトーシスを誘発するとされている。それであれば血流低下とアミロイド集積は関係が認められると考えた。アミロイド集積と脳血流低下の可視化であるが、画像表示の方法は脳血流、アミロイド画像を標準化し、平均±2SD の値を閾値とする。アミロイド集積部分を青、脳血流低下部分を赤、両者低下している部分を緑で表示した。解析ソフトはフリ

ーでダウンロード可能が3D スライサーを使用した。その具体的な表示方法は、脳血流画像において、正常人定量値から”平均値−2SD”以下の部分にスライスごとに赤の色付けし、アミロイド集積の部分には正常人の集積と比較し、"平均値＋2SD"を青で色付けし、両者共通する部分は緑にし、最後に3D 化し表示した。これで a:血流正常かつアミロイド集積無し、b;血流正常だが、アミロイド集積有り、c:血流低下かつアミロイド集積ありｄ；血流低下だがアミロイド集積無し、のそれぞれの部位が立体的に可視化可能となった。これまでの結果から予測すると被験者の病歴は、ほぼ認知症になっていたため、c；の血流低下とアミロイド集積部分が広く表示されるはずであるが、一致する部分は少ないことが確認された。これにはいろいろな見解があると考えられる。当センターではアミロイドＰＥＴ検査時はダイナミック収集を実施している。そこでの前半の数分は脳血流を反映していると思われる。文献によるとその場合は前半の血流低下とアミロイド集積部分は一致するとされている。これについても今後詳しく検討する必要があり，アミロイド集積は単なる脳代謝の結果であり、神経変性の結果生じるため血流とのミスマッチが起きる等の検討もあり、なぜ、共通する部分が少ないのかは今後の研究が必要と思われる。

さらに PET 画像の詳細表示のためのファントムスタディを実施した。およそ東北地方の 13 施設、17 台の PET、PET/CT で現在どの程度の小さなものが描写されるのかの試験である。実験に際し、各施設に実験方法のマニュアルと実験道具も配布した。そこには、通常の臨床の後に大きな負担が起きない工夫を凝らした。解析は物理評価と視覚評価と実施した。物理評価はファントムが非常に細かいために、バックグランを引いてその個数を評価する。臨床において PET 画像では PET カウントの高い部分が腫瘍として判別されやすい。しかし、腫瘍が小さい場合には画像のコントラスト、カウント差からの腫瘍判別は困難となる。そこで通常とは逆に、PET 画像から腫瘍周囲のバックグランドを差し引いて腫瘍を確認する方法を検討した。その結果、SUV4.0 の腫瘍を想定した場合直径 6.0㎜ と 5.5㎜ のファントム経ではバックグランド（BG）±5SD を PET 画像から差し引くことでファントムと同じ直径のホットエリアが描出されることが明らかとなり、それ以下の直径では BG±2SD となった。ここで腫瘍の直径と標準偏差との関係が明らかになった。

視覚評価はデレンゾファントムが SUV4.0 の濃度でどの程度見えるかを評価したものであり、前述のファントム実験担当者に、視覚評価のためのマニュアルを作成し、画像評価する際の部屋とモニタの明るさを制定、測定し記録。解析ソフトウェアも指定した。

二つ目は現在の PET/CT での描出能を人の目視においても検討した。方法は各施設で実験したファントム画像から PET の検出器、メーカ、装置の種類等を匿名にし、ファントム直径 3.5㎜～6.0㎜ までが、どの程度視認可能かを PET 技術者 7 人で比較検討した。その結果、PET 検出器である BGO 装置、TOF（time of flight）を備えた装置において視認性が高い結果となった。PET 装置は 10 年以上使用されている物から、最新機器まで幅広く共同実験に参加したが、装置の導入年数に関係なく画像再構成を駆使すれば直径 5.0㎜ で SUV4.0 程度であれば描出される可能性が高いということが立証された。本来、球においても実施予定であったが本研究期間内には終了しなかった。しかし、その結果から今後は球の場合も検討する必要があることを確認した。

５．主な発表論文等
（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計　2 件）

1） 佐々木敏秋,寺崎一典,世良耕一郎. 現在の臨床 PET-CT で描出可能な病巣の大きさの限界値とその多施設間比較. NMCC 共同利用研究成果報文集 24. (査読なし)2018 掲載決定.

2） 佐々木敏秋,寺崎一典,世良耕一郎. 線源周囲のバックグラウンドを含めた PET 描出能の検討. NMCC 共同利用研究成果報 23. (査読なし)2016:20-27.

〔学会発表〕（計 10 件）

1) Sasaki T. Considering the PET count when repositioning the hot spheres in the body phantom; 73th Japanese Society of Radiological Technologist; 2018.

2) Sasaki T. Considering of the ability of PET imaging, including around BG. 73th Japanese Society of Radiological Technologist; 2017.

3) Sasaki T. Visual and Physical Evaluation of Small Hot Area under 6.0 mm– and 3.5 mm–Diameter Sources Using Background Counts; 7th Ajian Sosiety of Nuclear Medicine Technology; 2017.

4) 佐々木敏秋. 現在の臨床 PET-CT で描出可能な病巣の大きさの限界値とその多施設間比較、日本核医学技術学会東北地方会 PET 技術的検討分化会;2017.

5) 佐々木敏秋, 寺崎一典, 世良耕一郎. 線源周囲のバックグランドを含めたＰＥＴ描出能の検討. 第 23 回 NMCC 共同利用研究成果発表会;2017.

6) 佐々木敏秋. BODY ファントム線源調整時間の限りない短縮. 第 36 回日本核医学技術学会総会学術大会;2016.

7) 佐々木敏秋. Dynamic Row-action Maximum Likelihood Algorithm (DRAMA), Three dimensional (3D) DRAMA 法を用いた Point Spread Function 補正法の基礎的検討. 第 72 回日本放射線技術学会総会学術大会;2016.

8) 佐々木敏秋. NEMA IEC BODY ファントム線源作製短縮の一検討. 日本核医学技術学会第 22 回東北地方会総会学術大会;2016.

9) 佐々木敏秋. 被写体外からの散乱線除去効果を画像再構成法の違いから検討. 岩手核医学懇話会;2015.

10) 佐々木敏秋, 寺崎一典, 世良耕一郎. 散乱体を考慮した脳ファントムの SUV 値比較. 第 54 回日本核医学会学術総会;2014.

〔図書〕（計　　件）

〔産業財産権〕

〔その他〕
ホームページ等
https://www.jrias.or.jp/report/cat5/list.html

６．研究組織
(1)研究代表者
佐々木　敏秋（Sasaki.Toshiaki）
岩手医科大学・医学部・助教
研究者番号：20438500

(2)研究分担者

世良　耕一郎（Sera.Koichiro）
岩手医科大学・医学部・教授
研究者番号： 00230855

小笠原　邦昭（Ogasawara.Kuniaki）
岩手医科大学・医学部・教授
研究者番号： 00305989

米澤　久司（Yonezawa.Hisashi）
岩手医科大学・医学部・准教授
研究者番号：20240377